

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift

(11) DE 3400276 A1

(51) Int. Cl. 4:

A 61 K 31/70

A 61 K 31/445

- (21) Aktenzeichen: P 34 00 276.6
(22) Anmeldetag: 5. 1. 84
(43) Offenlegungstag: 18. 7. 85

(71) Anmelder:

Ferrer Internacional S.A., Barcelona, ES

(74) Vertreter:

Kinzebach, W., Dipl.-Chem. Dr.phil., Pat.-Anw., 8000
München

(72) Erfinder:

Foguet, Rafael; Castelló, José M.; Sacristán,
Aurelio; Ortiz, José A., Barcelona, ES

Betriebsgegenstand

(54) Verwendung von CDP-Cholin zur Behandlung von neurologischen Störungen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von CDP-Cholin zur
Behandlung von neurologischen Störungen, die auf Cholin-
mangel zurückzuführen sind.

DE 3400276 A1

P 34 00 276.6
Ferrer Internacional S.A.
1

München, den 24.07.1984
M/24 298

3400276

5

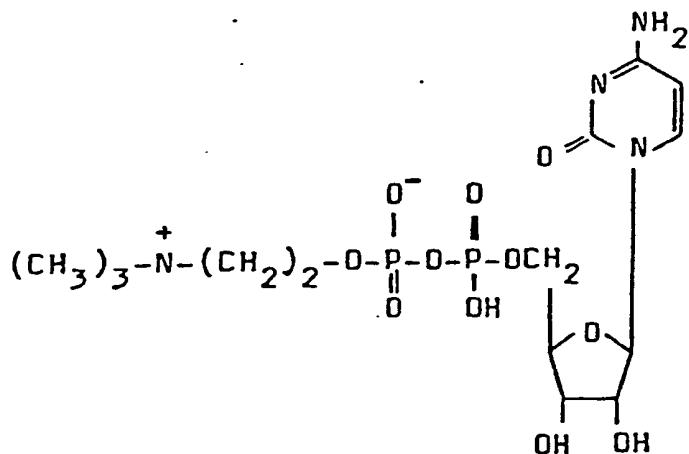
P a t e n t a n s p r ü c h e

10

1. Verwendung von CDP-Cholin der Formel:

15

20



25

zur Behandlung neurologischer Störungen.

2. Pharmazeutisches Mittel zur Behandlung neurologischer Störungen, enthaltend eine wirksame Menge CDP-Cholin.

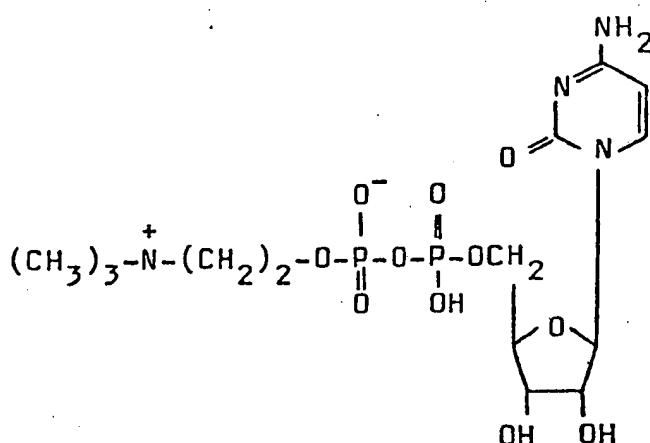
M/24 298

1

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung von CDP-Cholin der Formel:

10



15

20

zur Behandlung neurologischer Störungen.

CDP-Cholin ist ein bekanntes natürliches Cholinderivat.

25

Von mehreren Autoren konnte gezeigt werden, daß ein starkes Nahrungsmitteldefizit bei jungen Ratten beträchtliche Veränderungen im Zentralnervensystem hervorruft.

30

Einige dieser Veränderungen lassen sich trotz Wiederherstellung der vollen Nahrungsmittelversorgung nicht rückgängig machen. Die möglichen Auswirkungen, welche sowohl bei Tieren, als auch bei schlecht ernährten Menschen durch Unterernährung des Gehirns hervorgerufen werden, haben große Aufmerksamkeit gefunden.

35

Das Gehirn eines Erwachsenen, das durch ungeeignete

M/24 298

1

Ernährung nicht so leicht beeinflußt wird, kann aber durch nahrungsmittelinduzierte Toxine oder deren Metaboliten und durch Vitaminmangel verändert werden. Die Aufnahme bestimmter Substanzen hat bedeutende Auswirkungen:
z.B. kann Niacin die mit Pellagra in Zusammenhang stehende Demenz verhindern; Thiamin ist für die spezifische Therapie von Gedächtnisschwund in Zusammenhang mit der Wernicke-Korzaoff-Erkrankung brauchbar.

John H. Growdon et al (Nutrition Reviews, 37(5), 129-136, 1979) untersuchten die biochemischen Veränderungen im Gehirn nach der Einnahme einer Mahlzeit und den Einfluß dieser Veränderungen auf die Synthese von Neurotransmittern.

Das Gehirn von Säugetieren benötigt zur Aufrechterhaltung des Metabolismus eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und Glucose(oder Ketonkörpern). Jede Störung in der Versorgung mit diesen Verbindungen wirkt sich innerhalb von Minuten auf das Gehirn aus. Das Gehirn besitzt einen ausgeprägten Stoffwechselrhythmus, der als Regulationsmechanismus des zerebralen Blutstroms (und damit der Nährstoffverteilung) fungiert und den Obertritt von Blutsubstanzen in das Gehirn durch die Blut-Hirn-Schranke regelt, und ist in der Lage, Verbindungen, die es selbst benötigt, zu synthetisieren. Growdon hat beobachtet, daß die Synthese von Neurotransmittern im Gehirn nicht autonom erfolgt, weil postprandial Schwankungen in der Verfügbarkeit von Tryptophan und Tyrosin im Gehirn vorliegen. Diese Schwankungen führen zu deutlichen Veränderungen in der Geschwindigkeit, in der die Neuronen Serotonin und Katecholamine synthetisieren.

M/24 298

1

Derartige Veränderungen treten auf, weil die plasma-
neutralen Aminosäuren in Abhängigkeit von der aufge-
nommenen Nahrung modifiziert werden, so daß infolge-
dessen parallel dazu Veränderungen in der Menge an
Tyrosin oder Tryptophan, die aus dem Blut in das Gehirn
übertreten, induziert werden.

10

Growdon hat gezeigt, daß nahrungsmittelinduzierte Ver-
änderungen im Cholinspiegel, die im Plasma zu beobachten
sind, zu ähnlichen Veränderungen bei der Acetylcholin-
synthese führen.

15

Andere Autoren, die diese Befunde bestätigten, haben
daraus neue Aspekte über die Auswirkungen bestimmter
exogener Substanzen abgeleitet. Diese Substanzen können
dann die Grundlage für die Therapie neurologischer und
psychopathischer Gehirnstörungen bilden.

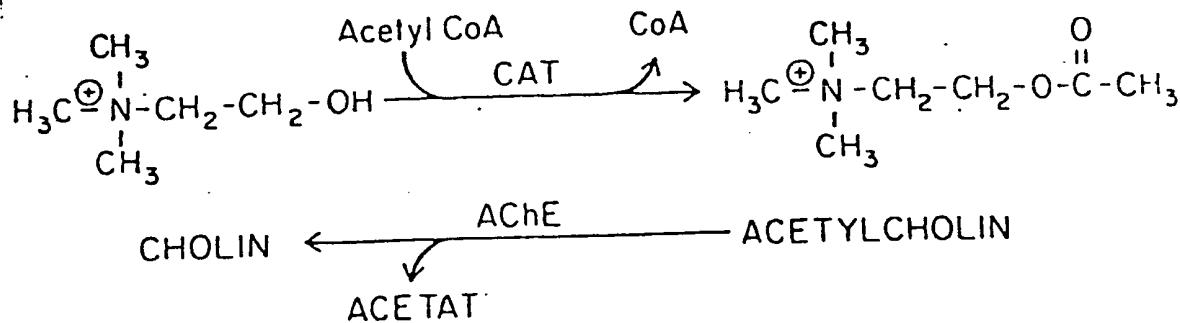
20

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen, die exogen
zugeführt werden und die Nährstoffe darstellen, die
Produktion von Gehirnneurotransmittern und damit auch
die Cholin-Bioverfügbarkeit zur Regulierung der Acetyl-
cholin-Synthese im Gehirn beeinflussen. Darüberhinaus
wurde eine chemische Therapie unter Anwendung cholinriger
Precursoren gefunden.

30

In den letzten Jahren wurde festgestellt, daß die Bio-
verfügbarkeit des Cholins im Gehirn direkt die Ge-
schwindigkeit beeinflußt, mit der die cholinergen
Neuronen das Neurotransmitter-Acetylcholin syntheti-
sieren und freisetzen. Cholin ist die physiologische
Vorstufe des Acetylcholins. Die Umwandlung von Cholin
in Acetylcholin wird durch die Cholin-Enzym-Acetyltrans-
ferase (CAT) katalysiert (Fig. 1).

1 M/24 298



Figur 1: Biosynthese des Acetylcholins

15 Acetylcholin wird aus Cholin und Acetylco-enzym A mittels einer durch das Enzym CAT katalysierten Reaktion synthetisiert

Obwohl das Gehirn von Säugetieren freies Cholin durch Phosphatidylcholin-Zersetzung in den Zellmembranen und durch Neusynthese ("de novo") erzeugen kann, würde der Cholinübergang aus dem Gehirn in den Blutkreislauf, in Abhängigkeit vom Konzentrationsgradienten des Cholins durch die Blut-Hirn-Schranke, unter Umständen den Cholin-Spiegel im Gehirn erschöpfen, wenn nicht die Ernährung zum Cholin-Spiegel des Blutes beitragen würde.

30 Das Cholin im Blut stammt hauptsächlich aus zwei Quellen: Etwas Cholin wird in der Leber durch schrittweise Methylierung von Ethanolamin unter Bildung von Phosphatidyl-cholin (Lecithin) synthetisiert; ein weiterer Teil des Cholins stammt aus exogenen Quellen hauptsächlich in Form von Nahrungsmittellecithin.

35 Lecithin wird teilweise in der Darmschleimhaut in Glycero-phosphorylcholin und anschließend in der Leber in Cholin überführt. Das freie Cholin wird mittels eines, in der

1 M/24 298

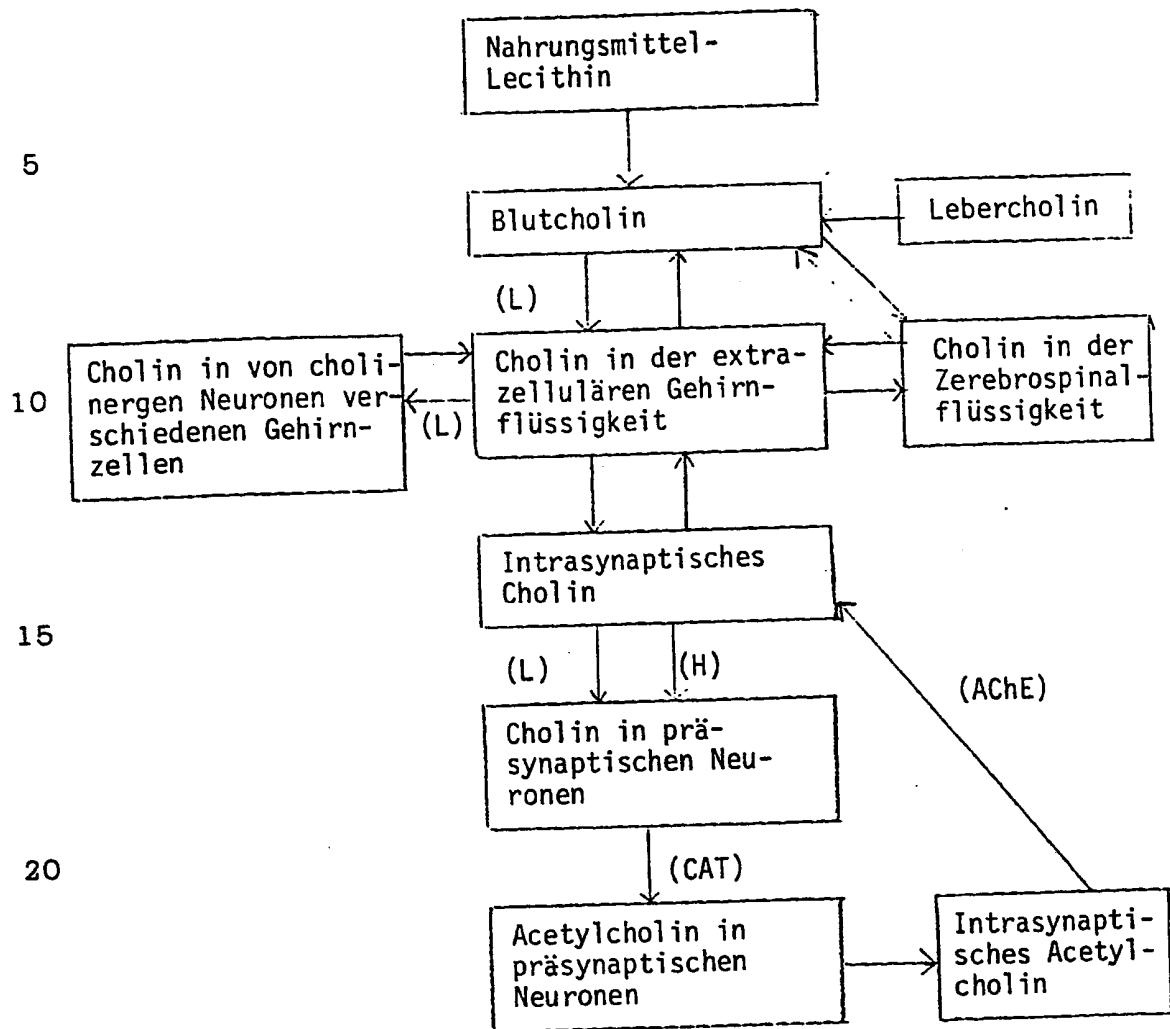
Blut-Hirn-Schranke befindlichen Systems geringer
Affinität in das Gehirn transportiert.

5 Der Zusammenhang zwischen der Lecithinaufnahme und der Acetylcholinsynthese ist in Fig. 2 dargestellt.
Der durch die Verabreichung von Cholin bedingte Anstieg
des Acetylcholin-Spiegels in den Neuronen verursacht
10 eine Erhöhung der freigesetzten Acetylcholinmengen in
Synapsen, wenn die Neuronen depolarisiert werden.

Infolge dessen scheint der Einfluß der Cholin-Bioverfügbarkeit sogar noch wichtiger zu sein, wenn die cholinergen
15 Neuronen rasch aktiviert werden. Das Zusammenspiel zwischen dem Verbrauch des aus Nahrungsmitteln stammenden Cholins und der Synthese des Blutacetylcholins erfüllt die Anforderungen zur Regelung der Precursoren.

20 Es ist möglich durch eine bestimmte Ernährung Patienten mit Cholin und Lecithin zu versorgen, deren cholinerge Neurotransmission als mangelhaft erachtet wird. Die Verabreichung dieser Verbindungen in der Therapie erfolgt aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung, weil durch
25 die Erhöhung der Menge an Cholin im Gehirn die zerebrale Synthese des Acetylcholins beschleunigt wird.

1 M/24 298



25 Figur 2: Auswirkungen der Lecithineinnahme auf den Acetylcholin-Spiegel im Gehirn von Ratten: Das Modell erläutert die Cholinquellen für die Gehirn-Acetylcholin-Synthese. Cholin wird in das Gehirn und aus dem Gehirn mittels eines in beiden Richtungen wirkenden Transportsystems niedriger Affinität (L) transportiert, das 30 keine Energie verbraucht und das sich in den endothelialen Kapillarzellen des Gehirns befindet. Das Blutcholin stammt zum größten Teil aus Nahrungsmittelquellen (Lecithin) oder von der Synthese in der Leber. Der Gehirn-Cholin-Spiegel im Gleichgewichtszustand hängt so- 35 wohl von der Cholinsynthese im Gehirn als auch vom Abfließen des Cholins ab, das andererseits verlangsamt wird, wenn die Einnahme von Lecithin den Cholinblutspiegel erhöht hat. Sobald Cholin in der

1 M/24 298

extrazellulären Gehirnflüssigkeit vorhanden ist, kann ein Teil davon zu den synaptischen Räumen diffundieren, 5 an denen die cholinergen Neuronen enden, und in diese Neuronen mittels einem der beiden folgenden Transport- systeme aufgenommen werden: Einem System (H) mit großer Affinität oder einem System (L) mit niedriger Affinität, das hinsichtlich diesem Substrat üblicherweise ungesättigt ist. Wenn der Cholinspiegel in den Endigungen der cholinergen Neuronen steigt, wird das Enzym CAT stärker gesättigt, wodurch eine Beschleunigung der Acetylcholin-Synthese und eine Erhöhung des Acetylcholin- spiegels bewirkt wird. Dies führt dazu, daß mehr 10 Acetylcholin in die Synapsen freigesetzt wird, wenn die cholinergen Neuronen depolarisiert werden. Intra- synaptisches Acetylcholin wird durch Hydrolyse (mittels Acetylcholinesterase AChE) inaktiviert. Ein Teil des auf diese Weise freigesetzten Cholins kann erneut in die 15 20 Endigungen der cholinergen Neuronen zur Umwandlung in Acetylcholin aufgenommen werden.

K. L. Davies et al (New Eng. J. Med., 293, 152, 1975) 25 hat gefunden, daß sich der Zustand von Patienten mit tardiver Dyskinesie (einer Störung mit carinaten Be- wegungen im Zusammenhang mit antipsychotischer Medikation) nach der Verabreichung von Cholin in hohen Dosen gebessert hat, indem die Bewegungen unterdrückt wurden. 30 Die Fähigkeit von Cholin und Lecithin, carinatähnliche Bewegungen bei tardiver Dyskinesie zu unterdrücken, wurde anhand von Doppel-Blind-Kreuzversuchen bestätigt. Diese Wirkungsweise wird heute weitgehend akzeptiert. 35 Eine Verabreichung von Cholin unterdrückt auch die Chorea bei Patienten die an der Huntingdon-Erkrankung leiden.

1

Darüberhinaus verbessert Lecithin den Zustand von Patienten mit Friederich'scher-Ataxie.

5

Cholin und Lecithin werden außerdem bei Patienten mit Demenz bei der Alzheimer-Erkrankung und bei Gedächtnisstörungen angewandt. Dieses therapeutische Interesse beruht auf früheren Beobachtungen, nämlich, daß Arzneimittel, welche die durch Muscarin erregbaren, cholinergen Rezeptoren blockieren, das Gedächtnis normaler Patienten verschlechtern, während Physostigmin es rasch verbessert. Es wurde gefunden, daß die Aktivität des Enzyms Cholin-acetyltransferase, das Acetylcholin synthetisiert, im Gehirn von Patienten mit Alzheimer-Erkrankung verringert ist (was wahrscheinlich auf Degenerierung und Verlust cholinriger Neuronen hindeutet). Die Verringerung des Acetylcholinspiegels kann nun zur Demenz beitragen. Nach der Versorgung mit Nahrungsmitteln, die auf die Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Cholins gerichtet ist, ist eine Verbesserung des Zustands dieser Patienten zu beobachten.

10

15

20

25

30

Es wurde nun gefunden, daß der Erfolg bei der Verwendung cholinliefernder Produkte bei Erkrankungen, wie tardiver Dyskinesie - eine mit extrapyramidalen Auswirkungen verbundene Störung, die durch wiederholte Verabreichung von Neuroleptika induziert wird - nicht nur auf dem Einfluß auf den Cholinspiegel beruht, sondern in gewisser Weise auch auf dem Einfluß auf die extrapyrimidalen Wirkungen, welche im Prinzip im Zusammenhang mit der dopaminergen Blockade am Striatumkern (striatal nucleus level) stehen.

35

Gegenstand der Erfindung ist deshalb die Verwendung von CDP-Cholin zur Behandlung neurologischer Störungen, welche auf Cholinmangel zurückzuführen sind. Vorzugsweise wird CDP-Cholin oral in Form von Tabletten,

1 M/24 298

Kapseln, Syrup, Lösungen und dergl. verabreicht. Die bevorzugten Tagesdosen liegen zwischen 200 und 600 mg.

5 Möglicherweise haben Cholin und Lecithin auch einen Einfluß auf Schizophrenie. Dies ist aber schwierig experimentell zu belegen, weil CDP-Cholin ein physiologisches Produkt ist, dessen pharmakologische Wirkung nur schwierig experimentell nachgewiesen werden kann.
10 CDP-Cholin ist ein im Handel erhältliches Produkt.

Beispiel 1

15 Pharmakologische Beurteilung

Die Wirkung von CDP-Cholin bei 5-tägiger oraler Verabreichung und bei anschließender apomorphin-induzierter Stereotypie wurde untersucht. Außerdem wurde Haloperidol verabreicht, um die Potenzierung seiner Wirkung beurteilen zu können. Das Ziel war, die Schwelle zu erhöhen, so daß die Wirkung des CDP-Cholins beurteilt werden konnte.

25 Materialien und Methoden

Von 24 männlichen Ratten mit einem Gewicht von 150 bis 200 g wurden 12 Tieren destilliertes Wasser (10 ml/kg) und 12 Tieren CDP-Cholin (1 g/kg) oral verabreicht.
30 Am 5. Tag wurden die Tiere in vier Gruppen von je sechs Ratten aufgeteilt und folgendermaßen weiterbehandelt:

Gruppe 1: 10 ml/kg H₂O, oral und gleichzeitig 2 ml/kg
35 H₂O, i.p.

Gruppe 2: 10 ml/kg H₂O, oral und 0.3 mg/2 ml/kg
Haloperidol, i.p.

1 M/24 298

Gruppe 3: 1 g/10 ml/kg CDP-Cholin und 2 ml/kg H₂O i.p.

Gruppe 4: 1 g/10 ml/kg CDP-Cholin und 0.3 mg/2 ml/kg Haloperidol, i.p.

5

Die vier Gruppen erhielten eine Stunde später Apomorphin (0,5 mg/2 ml/kg, s.c.) verabreicht. Die Stereotypie wurde nach 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Minuten von zwei unabhängigen Beobachtern beurteilt und folgendermaßen bewertet:

- 10 0: Normal
- 15 1: Unregelmäßige, nasale Aspiration und konstante exploratorische Aktivität
- 20 2: Kontinuierliche Aspiration und/oder wiederholte Kopfbewegungen
- 25 3: Diskontinuierliches Nagen, Abbeißen von Spänen oder Lecken
- 30 4: Kontinuierliches Nagen, Abbeißen von Spänen oder Lecken

Die Ergebnisse sind nachfolgend als Mittelwerte zusammengestellt:

	<u>10'</u>	<u>20'</u>	<u>30'</u>	<u>40'</u>	<u>50'</u>	<u>60'</u>
Gruppe 1	3.91	4	4	3.75	2.1	0.66
Gruppe 2	2.58	1.91	1	0.75	0.25	0.08
Gruppe 3	3.8	4	4	2.75	1.5	0.16
Gruppe 4	1	0.5	0.41	0	0.16	0.08

Es ist ersichtlich, daß die Auswirkungen des Apomorphins reduziert werden und eine raschere Wiedergenesung der Tiere erfolgt. Bei 40 Minuten ist der Unterschied im Vergleich zu der Gruppe, die Apomorphin und destilliertes H₂O erhalten hat, höchst signifikant.

1 M/24 298

5 Die Verabreichung von Haloperidol verursachte einen
ist. Wenn Haloperidol einer vorher oral mit CDP-Cholin
behandelten Gruppe verabreicht wird, war eine Potenzierung
der Haloperidol-Wirkung mit signifikanten Unterschieden
bei 10 und 20 Minuten zu beobachten.

10 Es wird betont, daß die pharmakologische Wirkung von
CDP-Cholin sowohl in einer Verringerung der Stereotypie-
Intensität als auch in einer Potenzierung des Haloperidol-
effekts besteht.

15 Klinische Untersuchungen

Es wurden parallele klinische Untersuchungen vorgenommen,
um die therapeutische Brauchbarkeit von oral verabreichtem
CDP-Cholin zu beurteilen. Relevante Untersuchungen
20 zeigten eine eindeutige pharmakologische Wirkung von
oral verabreichtem CDP-Cholin bei Patienten, die haupt-
sächlich an neurologischen Störungen litten.

25 1. Pädiatrie

1.1. Wirkung von oral verabreichtem CDP-Cholin bei
Lernstörungen von Kindern

Die Wirkung von oral verabreichtem CDP-Cholin wurde bei
15 Patienten mit schwacher Enzephalopathie und bei 5
30 Patienten mit starker Enzephalopathie beurteilt (in drei
Fällen lag eine spastische zerebrale Dysplasie und in zwei
Fällen Trisomie 21 vor). Die anhand von EEG-Aufzeichnungen,
psychologischen und klinischen Tests erhaltenen Ergebnisse
waren bei der Gruppe mit schwacher Enzephalopathie posi-
tiv.

An einer weiteren Studie nahmen 50 Patienten mit schwacher

1 M/24 298

Enzephalopathie teil, wobei sie 20 Monate drei mal täglich oral mit CDP-Cholin in Tagesdosen von 100 - 150 mg behandelt wurden.

5

Die neurologische, klinische, neuropsychologische und EEG-Auswertung ergab, daß CDP-Cholin in 72 % der Fälle einen ausgezeichneten klinischen Effekt zur Folge hatte, in 60,3 % der Fälle den psychologischen Zustand und in 10 55,8 % der Fälle das EEG verbesserte.

1.2_Wirkung_von_oral_verabreichtem_CDP-Cholin_in_der_Pädiopsychiatrie

15

Die Wirkung von oral verabreichtem CDP-Cholin wurde bei 55 Patienten mit neurologischen Störungen beurteilt. Es wurde festgestellt, daß CDP-Cholin die Mikrogliafunktion erhöht, die Synthese von Phosphatidylcholin beschleunigt, den Blutstrom und den Sauerstoffumsatz des Gehirns sowie den Gehirnstoffwechsel steigert.

20

1.3_Klinische_Verbesserung_beিoraler_Verabreichung_von_CDP-Cholin_in_der_schulischen_Leistung

25

Das klinische Ansprechen von 21 Patienten in der Pädiopsychiatrie erlaubt den Schluß, daß oral verabreichtes CDP-Cholin sich positiv auf das Zentralnervensystem bei Gehirnstörungen auswirkt. Es wurde ein größerer Fortschritt in den schulischen Leistungen und eine 30 Normalisierung der Verhaltensstörungen beobachtet.

30

1.4._Verbesserung_von_psychomotorischen_Störungen_nach_oraler_Verabreichung_von_CDP-Cholin

35

130 neuropsychotischen Patienten wurde zuerst CDP-Cholin injiziert

1 M/24 298

und die Behandlung anschließend oral fortgesetzt. Es war eine signifikante Zustandsverbesserung zu beobachten.

5

2. Erwachsene

2.1 Akute zerebrovaskulare Vorfälle

10 2.1.1 Wirkung von oral verabreichtem CDP-Cholin bei hemiplegischen Patienten

Die klinische Wirksamkeit von oral verabreichtem CDP-Cholin bei 50 Patienten mit neurologischen Schädigungen, die von 15 akuten zerebrovaskulären Vorfällen herrührten, wurde bewertet. Die objektiven Anzeichen ergaben einen deutlichen Einfluß auf Hypnotismus und Spastizität und eine Verbesserung der motorischen Störungen.

20 2.1.2 Klinische Wirksamkeit von oral verabreichtem CDP-Cholin bei hemiplegischen Patienten

In einer einfachen Blind-Studie wurde CDP-Cholin 61 hemiplegischen Patienten injiziert und oral verabreicht. Es 25 wurde eine signifikante Verbesserung bei den folgenden Parametern beobachtet: Gehen (23,8 %), verbales Verhalten (52,3 %), Motilität (Muskeltest) (23,8 %), Cephalaea (47,6 %), Schwindel (38 %), cooperatives Verhalten (38 %), Initiative (42,8 %) und Depression (42 %).

30

Aufgrund der obigen Resultate kann geschlossen werden, daß oral verabreichtes CDP-Cholin bei der Langzeitbehandlung zusammen mit den entsprechenden Maßnahmen zur funktionellen Rehabilitierung wirksam ist.

35

1 M/24 298

2.2 Neurologie5 2.2.1 Klinische Wirksamkeit von oral verabreichtem
CDP-Cholin bei neurologischen Patienten

CDP-Cholin wurde Patienten mit neurologischen Störungen unterschiedlicher Etiologie oral verabreicht. Der therapeutische Effekt wurde anhand von Seh-, Sprach-, Motilitäts-, 10 Sensitivitäts- und EEG-Störungen bewertet.

Bei 11 Fällen mit Sehstörungen war bei 8 Fällen eine Verbesserung zu beobachten. Bei 13 Fällen mit Sprachstörungen 15 war bei 6 Fällen eine Verbesserung zu beobachten. Bei 16 Fällen mit Motilitätsstörungen verschwanden die Symtome bei 13 Patienten; bei 11 Fällen mit Sensitivitätsstörungen war bei 8 Patienten eine Verbesserung zu beobachten. Bei 7 von 20 Patienten war eine deutliche Verbesserung des 20 EEG zu beobachten.

2.2.2 Orale Verabreichung von CDP-Cholin bei Dyskinesie

Die Studie wurde bei 10 Patienten mit chronischer 25 Dyskinesie durchgeführt. Die Dosierung lag im Bereich von 500 - 1200 mg/Tag, die Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p = 0.025$).

2.3. Psychiatrie30 2.3.1 Einfluß von oral verabreichtem CDP-Cholin bei
schweren psychopathischen Fällen

Die Wirkung von oral verabreichtem CDP-Cholin wurde bei 35 psychopathischen Patienten (mit endogener Depression, Epilepsie, Oligophrenie) untersucht. Ein positives An-

M/24 298

1

sprechen war in 7 Fällen von 9 behandelten Patienten trotz der Schwere der Symptome zu beobachten.

5

2.3.2 Orale Verabreichung von CDP-Cholin an geistig-zurückgebliebene Patienten

In einem Doppel-Blind-Versuch wurde 81 geistig-zurückgebliebenen Patienten CDP-Cholin oral verabreicht. Die Ergebnisse zeigten, daß dieses Mittel einen ausgeprägten disinhibitierenden und stimulierenden Effekt auf die mechanische geistige und motorische Aktivität sowie eine verbessende Wirkung auf die bioelektrische Maturation des Gehirns besitzt.

15

3. Geriatrie

20

3.1. Klinische Wirksamkeit von oral verabreichtem CDP-Cholin bei Stoffwechselstörungen des Gehirns

25

CDP-Cholin wurde 41 geriatrischen Patienten mit Störungen des zentralen Nervensystems (zerebrovaskuläre Insuffizienz, Parkinson'sche Krankheit, senile Demenz) oral verabreicht. Es hat sich gezeigt, daß CDP-Cholin bei Fällen mit neuronaler Erkrankung und Stoffwechselstörungen des Gehirns wirksam ist.

30

3.2 Klinische Wirksamkeit von oral verabreichtem CDP-Cholin bei zerebrovaskularer Insuffizienz

35

Die Wirksamkeit von oral verabreichtem CDP-Cholin wurde anhand der neurologischen Symptome von 20 Patienten mit zerebrovaskularer Insuffizienz beurteilt. In 60 % der Fälle konnte eine positive Wirksamkeit des Arzneimittels, insbesondere gegen physikopsychischen Torpor, Depression,

BUCHENLOH

3400276

17

1 M/24 298

Cephalaea, Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Konzentra-
tionsschwäche, festgestellt werden.

5

10

15

20

25

30

35

259/Z.